FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 No 17

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

HESSEL Fernand

Né à SARREGUEMINES

le 17 mars 1936

PANCREATITE ET HYPERPARATHYROÏDIE

Président : Mr J. WARTER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 *No 17*

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

HESSEL Fernand

Né à SARREGUEMINES

le 17 mars 1936

PANCREATITE ET HYPERPARATHYROÏDIE

Président : Mr J. WARTER, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

MM.

Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	N...
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A.	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

- PRODESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Hématologie	MAYER G.

- MAITRE DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO
BATZENSCHLAGER
CHAMBON
CHAMBRON
KARLI
KIRN
KORITKE
LAVILLAUREIX
SCHNEIDER
SCHAFF
WEILL J.D.

- A G R E G E S -

MM. BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FRANK
GANDAR
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ
SIBILLY

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN, BEYER.

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MEHL J., TISSIER, MUGLER A., SINGER, MATHIS, Mme MAYER S., MOISE.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0026

A ma femme et à mes parents

Leur amour et leur dévouement
m'ont aidé à mener à bien mes études
médicales.
Qu'ils considèrent ce travail comme
un témoignage de reconnaissance.

A ma fille

A mon frère

A toute ma famille.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. WARTER
Officier de la Légion d'Honneur
Directeur de la Clinique Médicale A.

Nous lui apportons ici nos sentiments de profonde reconnaissance pour l'enseignement précieux dont il nous a gratifié.
Il a bien voulu accepter la présidence de notre Jury de Thèse, nous le remercions vivement de ce grand honneur.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé VOEGTLIN

Médecin-Chef du service de Médecine B du Centre Hospitalier de Mulhouse

Il nous a accueilli avec beaucoup de bienveillance dans son service

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour la formation médicale dont il nous a doté.

A N O S J U G E S

Hommages respectueux.

Eloigne de moi l'idée que je peux tout . . .
car l'art est grand . . .

MAIMONIDE.

PANCREATITES ET HYPERPARATHYROÏDIE

- I N T R O D U C T I O N -

Le syndrome hyperparathyroïdien classique se caractérise cliniquement par une ostéite fibro-kystique, par des phénomènes de mutation calcique avec des calcifications métastatiques hétérotopiques. Biologiquement il se révèle par une hypercalcémie avec hypophosphatémie, par une hypercalciurie avec hyperphosphaturie.

D'autres expressions cliniques de cette affection, telles que les néphrolithiases ou les néphrocalcinoses, les calcifications vasculaires ligamentaires ou des tissus sclérodermiques, les kératites et les dépôts conjonctivaux, nous sont connues. Plus récemment, ont éyé évoquées les corrélations entre l'ucère peptique et l'hyperparathyroïdie.

Les pancréatites constituent une nouvelle manifestation de l'hyperfonctionnement parathyroïdien; les rapports physiopathologiques de cette association sont encore du domaine des hypothèses, actuellement.

En accord avec les 63 cas publiés à ce jour, notre observation présente un double intérêt :

- les manifestations cliniques de la pancréatite permettent d'attirer l'attention sur un hyperfonctionnement parathyroïdien larvé.

METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE. PHYSIOLOGIE PARATHYROÏDIENNE.

Il semble que les cellules parathyroïdiennes principales produisent la parathormone; cette dernière préside à l'homeostasie du calcium et du phosphore sanguins en règlant les entrées et les sorties de ces minéraux de l'organisme.

Les travaux de BARNICOT (1948) et de CHANG (1951) montrèrent que l'action de la parathormone au niveau de l'os s'exerçait sur les ostéoblastes, mais avant tout sur la substance fondamentale et sur le cristal osseux. CATCHPOLE et GERSSH (1952) concluaient à la dépolymérisation des mucoprotéines de l'os après injection de parathormone, d'où diminution de la capacité de fixation du calcium. Plus récemment, la microscopie électronique permettait la démonstration, que la parathormone favorisait la libération des ions de surface et désorganisait les ions phospho-calciques profonds du cristal osseux par production locale d'acide citrique avec variation de pH.

Au niveau du rein l'hormone accentue l'élimination du phosphore par deux mécanismes : diminution de la réabsorbtion (HOWARD et HELLSWORTH), augmentation de la filtration glomérulaire (HANDLER). Cependant, la filiation hyperphosphaturie, hypophosphatémie, hypercalcémie, hypercalciurie, évoquée par l'école d'ALBRIGHT, n'est plus primordiale; la néphrectomie n'empèchant pas les lésions osseuses de l'hyperparathyroïdie, alors que la parathyroïdectomie associée les supprime (1).

Dans le cadre de cette thèse, le devenir du calcium dans le tractus digestif nous intéresse au plus haut point. L'absorbtion du calcium digestif n'est que partiellement dépendante de la parathormone. En effet, ionisé dans la partie acide du tractus, le calcium est absorbé sous forme d'ions calciques ou de sels diffusibles, citrate ou tartrate, principalement dans le duodénum.

Cette absorbtion est essentiellement conditionnée par la vitamine D, surtout quand les concentrations digestives en calcium sont faibles. L'absorbtion de la vitamine est elle-même fonction de la sécrétion bilio-pancréatique. Un déficit de ces dernières entraîne de plus une stéatorrhée avec excès d'acide gras formant avec le calcium des savons insolubles (2). Ces données rendent souvent difficile le diagnostic d'une hyperparathyroïdie, l'insuffisance bilio-pancréatique permettant une fuite calcique digestive.

ASPECT HISTORIQUE DES CORRELATIONS PANCREATICO-PARATHYROÏDIENNES

En 1923, pratiquant l'autopsie d'un homme mort d'ostéite fibrokystique, DAWSON et STRUTHERS trouvèrent un adénome parathyroïdien avec des dépôts calciques dans tous les parenchymes.

Ce n'est que 17 ans plus tard, que SMITH et COOKE publièrent l'observation d'une femme de 44 ans atteinte d'ostéite fibrokystique généralisée avec calcinose rénale, décédée après un épisode abdominal douloureux avec vomissements. A l'autopsie, on découvrait un pancréas oedématié avec des plages de dégénérescence graisseuse, une calcinose diffuse à l'examen microscopique de la glande, et par ailleurs un adénome parathyroïdien de la région latéro-cervicale droite.

En 1947, MARTIN et CANSECO mirent en évidence les rapports entre une lithiase pancréatique et une hyperparathyroïdie. La même année, ROGERS, KEATING, MORLOCK et BARKER rapportèrent le cas d'un homme décédé après des années de douleurs abdominales attribuées à un ulcère. L'autopsie montrait effectivement un ulcère gastrique, mais cicatrisé; de plus des lésions de pancréatite chronique avec une lithiase canalaire, et une hyperplasie parathyroïdienne.

En 1956, BOGDANOFF et Collaborateurs évoquèrent la pancréatite en tant que complication post-opératoire de l'adénomectomie parathyroïdienne. Cependant, la révision

d'une de leurs observations permettait de retrouver une symptomatologie pancréatique pré-opératoire.

L'année 1957, fut marquée par les observations de COPE, CULVER, MIXTER et NARDI, qui rapportèrent deux cas. L'un de pancréatite chronique avec hyperparathyroïdie et poussée de pancréatite aiguë après adénomectomie. L'autre, de pancréatite aiguë freinée par la parathyroïdectomie.

En 1957 également, MINDER rapportant trois cas d'hyperparathyréotoxicose, abordait le problème des thromboses vasculaires multiples.

Enfin, en 1962 DREILING, MAZURE et coll. rapportaient deux cas de pancréatite avec hyperparathyroïdie, dont un dans le cadre d'une hyperparathyroïdie familiale. La même année, REUTER, FRICK et LABHART, publièrent un cas d'hyperparathyroïdie aiguë avec pancréatite et syndrome hémolytique.

OBSERVATION CLINIQUE : Barth. R. 41 ans

Cet homme présentait des antécédents de lithiase urinaire droite (1954), quand il fut admis une première fois en septembre 1958 au service de Médecine B du Centre Hospitalier de Mulhouse. Il se plaignait depuis deux ans de douleurs de l'hypochondre droit et de la région épigastrique; survenant par paroxysmes et durant deux à trois semaines; sans rythme digestif précis; irradiant dans tout l'abdomen; accompagnées rarement de vomissements alimentaires et biliaires, lors d'ingestion de graisses. Ces données permettaient de suspecter une affection du carrefour pancréatico-biliaire. L'examen clinique ne donnait pas d'indice supplémentaire. Un bilan biologique et radiologique pratiqué alors, ne dégageait pas de diagnostic précis.

Le malade, éthylique modéré, signalait en outre, des crampes dans ses membres inférieurs; des lésions artéritiques, ou polynévritiques furent exclues. Vu l'antécédent lithiasique, un dysmétabolisme phospho-calcique pouvait être envisagé. En fait, seule une hyperphosphaturie était notable; il n'y avait pas de lésions squelettiques radiologiquement visibles.

Après un traitement atropinique avec une légère amélioration de la symptomatologie douloureuse, le malade quittait le service.

Le malade était réadmis en mai 1959 pour une reprise de ses douleurs abdominales. L'état général était conservé. L'examen clinique était normal. Mais, la pancréatite allait s'affirmer par un syndrome biologique; amylasurie à 128 unités Wolgemuth : stéatorrhée à 13,4 3%.

Transit gastro-duodénal : dilatation des 2-3-4èmes portions du duodénum, sans agrandissement du cadre. Traité alors par sécrétine, pro-banthine, un régime approprié, avec un résultat favorable, le malade pouvait quitter le service en restant sous surveillance médicale étroite. C'est ainsi que nous allions perdre de vue cet homme jusqu'en juillet 1962, date à laquelle une hospitalisation urgente s'avérait nécessaire. L'évolution clinique entre 1959 et 1962 avait été la suivante. Durant deux années le malade avait présenté des douleurs de l'étage susombilical, survenues par paroxysmes tous les quelques mois. La symptomatologie se précisait cependant: ces douleurs naissaient dans la région sous-costale droite, irradiaient à travers l'épigastre et vers le dos. En juillet 1961, la fréquence et la durée des crises douloureuses allaient croissantes. Un transit aurait montré alors une déformation du bulbe duodénal. Un traitement anti-ulcéreux fut institué, les manifestations douloureuses avaient diminué. En février 1962, elles reprenaient, ne répondant plus au traitement précédemment utilisé. C'est ainsi, qu'après des semaines d'épigastralgies quotidiennes à exacerbations nocturnes, le malade fut réadmis au service. Il signalait un amaigrissement de plusieurs kilos, une adynamie importante.

L'examen clinique montrait une douleur diffuse de tout l'abdomen, un signe de Mallet-Guy, une tuméfaction circonscrite de la région latéro-thyroïdienne droite.

Les investigations para-cliniques s'avéraient fort éloquentes. On ne notait pas de trouble de la glycorégulation. Amylasémie, lipasémie, amylasurie, lipasurie, normales. Stéatorrhée, à 18,25 %, dont 62 % d'acide gras libres, 25 % de graisses neutre, 7 % d'insaponifiables,

l'image radiologique ci-dessus permet d'apprécier le degré de calcification du pancréas.

6 % de savons. Tubage pancréatique : pancréatique : nette diminution de l'activité lipasique et trypsique. Investigations radiologiques: calcification diffuse de la queue et du corps, partielle de la tête du pancréas. L'association d'une pancréatite calcifiante, à une tumeur de la région thyroïdienne, nous orientait alors vers une hyperparathyroïdie. Et effectivement, nous notions les premiers dosages : calcémie 149 mg o/oo, phosphorémie 20 mg o/oo, phosphatases normales, hypercalciurie, hyperphosphaturie. Tubage pancréatique : concentrations calciques et phosphatiques dans le suc, respectivement 33o et 2o, 24o et 12 mg o/oo. Radios squelettiques : présence de deux cavités, dont une volumineuse dans le maxillaire inférieur gauche; petites cavités sur le versant iliaque de l'articulation sacro-iliaque gauche. ECG : racourcissement important de QT. Examen ophtalmologique : cataractes coronaires bilatérales. C'est alors que nous décidâmes de vérifier quotidiennement les calcémies, phosphorémies, calciuries, phosphaturies; le tableau ci-dessous contient ces résultats.

CALCEMIE	PHOSPHATEMIE	CALCIURIE	PHOSPHATURIE en P	P205
160mg/l	20mg/l	504mg/24h	528mg/24h	1214mg/24
170 "	20 "	440 "	540 "	1242 "
178 "	24 "	580 "	700 "	1610 "
172 "	21 "	300 "	456 "	874 "
155 "	18 "	300 "	875 "	2012 "
150 "	20 "	300 "	875 "	2012 "

L'hypercalciurie provoquée ne donnait pas d'indication supplémentaire. Concernant le fonctionnement rénal : K, Na, ClNa normaux sur urines de 24 heures. Clearance de l'urée 87 cc, clearance de la créatinine basse 58ml, PSP 58,5 %, clearance au phosphore 43,4cc. Urographie IV cavités pyélo-calicielles droites légèrement distendues. Les épreuves à la vitamine D2 et au phytate de Na, ne furent pas pratiquées.

Le diagnostic de pancréatite chronique calcifiante avec hyperparathyroïdie était retenu. Après un traitement par éphédrine, probanthine, antienzymes, le malade quittait le service. En l'absence d'urgence chirurgicale, un bilan définitif ultérieur avait été préposé en vue d'une exploration chirurgicale de la base du cou.

Le malade revint au service fin septembre 1962. Il y avait une reprise de la symptomatologie douloureuse avec un nouvel amaigrissement. De nouveaux dosages en série furent entrepris, les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

ALCEMIE	PHOSPHATEMIE	CALCIURIE	PHOSPHATURIE en P	P205
38mg/l	24mg/l	408mg/24h	918mg/24h	2111mg/24h
55 "	20 "	720 "	1080 "	2484 "
66 "	20 "	700 "	1040 "	2392 "
45 "	17 "	684 "	900 "	2070 "
40 "	20 "	338 "	552 "	1375 "

Radiologiquement on notait de nouvelles géodes de l'ischion gauche, un renflement kystique de l'extrémité de la

11ème côte droite. Concernant le pancréas exo-endocrine, l'hyperglycémie provoquée était normale avec un effet Staub-Traugott, la stéatorrhée restait identique aux précédentes. Après un traitement aux extraits pancréatiques le malade fut confié au chirurgien. Le 16 octobre, le Docteur MULLER découvrit une tumeur encapsulée de la région latéro-thyroïdienne droite et inférieure, mesurant 0,8 x 0,5 cm. Histologiquement, il s'agissait d'un adénome parathyroïdien typique à petites cellules claire (Pr. FRUHLING). Un contrôle biologique post-opératoire donnait les résultats suivants :

CALCEMIE	PHOSPHATEMIE
116mg/l	16mg/l
9o "	21 "
78 "	26 "
72 "	31 "

Ces chiffres permettent d'apprécier la chute rapide de la calcémie avec une ascension progressive de la phosphatémie.

Il nous a été permis de revoir le malade le 30 octobre : les douleurs abdominales avaient totalement disparu. En rapport avec une hypocalcémie post-opératoire, il nous décrivait une symptomatologie subjective faite de paresthésies diffuses, "d'impression de flotter", l'examen montrait des réflexes ostéo-tendineux très vifs aux membres inférieurs, l'absence de signe de Chvostek. Une calcithé-

thérapie substitutive fut instituée, le malade se portait parfaitement bien. Une interruption du traitement permit la réinstallation de paresthésies diffuses, avec un tremblement, des crampes musculaires, une impression de rêve perpétuel. Par contre, aucune symptomatologie digestive douloureuse ne s'était manifestée; on notait un gain pondéral. L'examen clinique mettait en évidence quelques myoclonies et des réflexes rotuliens toujours aussi vifs. Le malade fut alors réadressé à son médecin traitant avec la mission pour ce dernier, d'adapter la calcithérapie substitutive, jusqu'à ce que l'homéostasie phospho-calcique soit à nouveau assurée par les parathyroïdes restantes.

En conclusion, il s'agissait donc d'une pancréatite chronique calcifiante. L'association de cette dernière à des antécédents de lithiase urinaire, à un ulcère gastrique, évoquait un syndrome hyperparathyroïdien. Celui-ci était confirmée par une hypercalcémie constante, une hypophosphatémie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie, associées aux classiques lésions fibro-kystiques du squelette, et à une tumeur de la région thyroïdienne. L'ablation d'un adénome parathyroïdien entraînait un arrêt net de toute la symptomatologie pancréatique douloureuse, en même temps qu'une hypocalcémie avec ascension progressive de la phosphatémie; à aucun moment cependant ne pouvait être évoqué un syndrome tétanique.

DONNEES CLINIQUES CONCERNANT L'ASSOCIATION PANCREATICO - PARATHYROÏDIENNES

Une récente mise au point portant sur les pancréatites avec hyperparathyroïdie, permettait à MIXTER, KEYNES, COPE et collaborateurs, de dénombrer 62 cas. Cette récapitulation précisait certains points concernant les deux composantes de l'association (3).

Les lésions anatomo-pathologiques parathyroïdiennes se résumaient à :

- 76 % d'adénomes, dont un cas d'adénomes multiples
- 12 % de néoplasmes
- 11 % d'hyperplasies

La symptomatologie clinique de l'hyperparathyroïdie était souvent discrète. Il était possible néanmoins d'en dégager les grandes lignes.

Un syndrome asthénique comprenant une fatigabilité physique et psychique, une hypotonie musculaire, une hyperlaxité ligamentaire en constituaient l'élément le plus fruste. Une adynamie prononcée avec nausées et vomissements périodiques ou incoercibles, une polydypsie avec polyurie résistante à la pitréssine, un état confusionnel, en représentaient un stade plus avancé. Non traitée, l'évolution se faisait vers une parathyréotoxicose avec coma progressif, état de choc, oligurie, hyperthermie.

En 1925 déjà COLLIP et collaborateurs avaient décrit un syndrome identique chez le chien après injections répétées de parathormone. Lors d'une hypercalcémie supérieure à 150mg/l, ils avaient constaté un syndrome ca-

ractérisé par une asthénie progressive, une anorexie, des vomissements avec oligurie et azotémie, un pouls irrégulier, un état stuporeux progressivement croissant avec coma terminal.

Au point de vue biologique, l'hypercalcémie oriente vers l'hyperparathyroïdie. La calcémie peut cependant être élevée en cas d'ostéolyse cancéreuse, myélome, sarcoïdose; dans ces cas le diagnostic différentiel ne présente pas de difficultés. La calcémie cependant peut n'être que faiblement augmentée en cas d'hyperparathyroïdie. Les hypercalcémies nettes n'apparaissent que tardivement, parfois transitoirement. L'hypercalcémie porte sur la fraction protéïque et ultrafiltrable, le calcium ionisé est abaissé. Certains par contre, estiment que le calcium ionisé est anormalement élevé dans les cas d'hyperarathyroïdisme à calcémies normales.

La calciurie de même est variable. Les dissociations sont possibles avec hypercalciurie sans hypercalcémie.

L'hypercalcémie provoquée n'est pas d'un grand intérêt diagnostique.

La phosphatémie basse, 20mg/l ou moins, permet de conclure à une hyperparathyroïdie. Il est à noter cependant qu'une hyperpathyroïdie évoluée peut s'accompagner d'une hyperphosphatémie de fâcheux pronostic : l'hypercalcémie en effet diminue la diffusion cellulaire du phosphore, perturbant le métabolisme glucidique cérébral avec installation d'un coma progressif (COLLIP, CLARK, SCOTT).

Vu les difficultés diagnostiques des hyperparathyroïdies sans modifications importantes de la calcémie et de la calciurie, les modifications associées, telles que l'élévation de la phosphatésémie alcaline sont du plus grand intérêt.

Bien que l'hyperparathyroïdie précède généralement la pancréatite, il n'est pas rare que cette dernière révèle la première. Dans 75 % des cas présentés la symptomatologie pancréatique précèdait le diagnostic d'hyperparathyroïdie. Les dosages pronostics de la calcémie au décours des pancréatites, permettent souvent d'attirer l'attention sur un hyperfonctionnement parathyroïdien :

- l'hypocalcémie est proportionnelle à la sévérité de la pancréatite
- mais une calcémie normale en présence d'une pancréatite aiguë peut masquer une hyperparathyroïdie
- d'où la nécessité de pratiquer des dosages en série: l'involution de la pancréatite coincidant souvent avec l'ascension de la calcémie (3, 4)

Toutes les formes de pancréatites ont été relevées :

- des poussées de pancréatite aiguë
- des pancréatites aigues post-opératoire de sévérité variable, observées après exploration des parathyroïdes, extraction de catarracte.
  Cette forme a été constatée dans 10 % des cas.
- des pancréatites chroniques douloureuses
- des pancréatites chroniques indolores révélées par une stéatorrhée, un état prédiabétique, un ictère.

Des lithiases pancréatiques ont été observées dans 81 % des cas; parfois en association avec une calcification parenchymateuse. Les précipitations calciques au niveau du pancréas, ont été constatées dans le cadre du syndrome hyperparathyroïdien, en absence de lithiase rénale ou de lésions osseuses.

ESSAI D'UNE SYNTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES CORRELATIONS PANCRATICO-HYPERPARATHYROÏDIENNES

Nous venons d'évoquer l'association de la pancréatite et de l'hyperparathyroïdie, et d'entrevoir les difficultés du diagnostic. C'est aux mécanismes physiopathologiques de cette association que nous nous intéresserons désormais, en considérant successivement :

- l'action directe de la parathromone sur le pancréas
- l'action indirecte de la parathormone sur le pancréas par induction d'une diathèse thrombotique
- l'action de l'hypercalcémie sur le pancréas
- la stimulation parathyroïdienne par les pancréatites

L'ensemble des cas publiés plaide en faveur de l'hyperparathyroïdie primitive dans l'association pancréatico-parathyroïdienne.

La parathormone a une action directe et nécrotique sur le pancréas (5). Expérimentalement, l'injection de fortes doses de parathromone au chien provoque des nécroses parenchymateuses du pancréas, et d'autres organes (6). Cette nécrose constitue le facteur initial dans le déroulement de la pancréatite. Quand l'évolution est prolongée, ces plages nécrotiques se calcifient, et ce d'autant plus facilement, que la calcémie est élevée. Mc PHERSON et PACE, constatèrent ainsi chez l'animal traité par un excès de parathormone et dont les canaux pancréatiques étaient ligaturés, un dépôt de calcium dans les plages de cytostéatonécrose.

D'autre part, l'existence d'une diathèse thrombotique avait été entrevue chez le chien traité par la parathormone, par HUEPER, CANTAROW et collaborateurs, qui avaient noté des thromboses vasculaires multiples du foie, des poumons, des muscles du squelette, du myocarde et des reins. A propos de trois cas vérifiés post-mortem, MINDER reprenait l'hypothèse d'une telle diathèse. Une thrombose vasculaire partielle ou généralisée avait été notée : présence de thrombi dans les veines rénales, dans les anses capillaires glomérulaires, dans les artères et les veines pulmonaires, dans les vaisseaux du myocarde, dans les veines spléniques et pancréatiques, les plexus utéro-vésicaux. Au niveau du pancréas, ces thromboses engendraient des infarcissements, bases d'une calcification secondaire

Au point de vue pathogénique, l'hypercalcémie ou l'hypokaliémie en abaissant le rapport K/Ca donnent naissance à une hypoexcitabilité neuro-musculaire avec hypotonie vasculaire. La stase circulatoire qui en résulte est corroborée par les vomissements souvent incoercibles avec déshydratation, engendrés par la parathyreotoxicose(7).

Ces processus expliquent la calcinose pancréatique, mais non la formation de la lithiase canaliculaire, facteur considéré jusqu'alors comme fondamental dans l'évolution des pancréatites. L'hypercalcémie entraîne une augmentation importante de la concentration du calcium dans le suc pancréatique; ce fait s'est particulièrement vérifié chez notre malade : des taux de calcium de l'ordre de 330 et 240 mg/l furent notés. De plus, l'alcalinité du milieu favorise la précipitation calcique sous forme de carbonate de chaux; cette diminution de solubilité du calcium se vérifie dans d'autres organes à sécrétion alcaline, tels que les glandes salivaires, la protaste; l'alcalinité

des urines favorise de même la lithiase du système excréto-urinaire. Au niveau du pancréas, il en résulte une rétention de suc pancréatique; mais les canaux excréteurs, noyés dans le parenchyme, ne pouvant se dilater, il s'en suit une rupture des acini avec mise en liberté des ferments actifs (8), et autodigestion de la glande. L'ablation d'une parathyroïde hyperactive avec retour à la normale de la calcémie, permet parfois la résorbtion des calculs canaliculaires (9).

L'importante concentration en ions calciques dans le suc pancréatique potentialise d'autre part la transformation du trypsinogène en trypsine dans la lumière des tubes excréteurs, avec déclanchement de réactions autocatalytiques (10).

Il semble donc que l'hyperparathyroïdie constitue l'élément initial du complexe pancréatico-hyperparathyroïdien. Cependant, la stimulation hypophysaire des parathyroïdes n'étant pas prouvée, la sécrétion de la parathormone est dépendante directement du taux de calcium circulant. Donc, tout mécanisme physiopathologique engendrant une hypocalcémie stimulera les parathyroïdes avec hyperplasie réactionnelle de celles-ci. C'est ainsi que l'on peut citer le draînage biliaire prolongé, l'ostéoporose post-gravidique (11), l'allaitement, les néphropathies chroniques, les injections de phosphate ou d'oxalate de soude. De même, les pancréatites peuvent entraîner une hypocalcémie. En effet, comme entrevu plus haut, outre l'absorbtion défectueuse de la vitamine D2, la stéatorrhée avec formation de savons calciques, ainsi que la fixation du calcium des plages de cytostéatonécrose, en constituent les explications. De ce fait, PLOUGH KYLE admettent l'existence d'une parathyroïdie secondaire à la pancréatite (12).

REMARQUES THERAPEUTIQUE - INDICATIONS DE LA PARATHYROÏDECTOMIE CHEZ LES MALADES PRESENTANT UNE PANCREATITE

Au point de vue médical, le traitement par les anti-enzymes des poussées de pancréatite aiguë au cours des crises hypercalcémiques de la parathyreotoxicose, demeure fondamental. L'adjonction d'un goutte à goutte de citrate de soude (250 cc à 2,5 %), tel qu'il a été préconisé par REUTER et collaborateurs, nous semble du plus haut intérêt. Le citrate en effet fixe rapidement, bien que transitoirement, une partie du calcium ionisé (13).

C'est cependant le traitement chirurgical qui retiendra particulièrement notre attention.

1°) L'indication d'une ablation de tumeur parathyroïdienne est à double visée :
- étiologique, en présence d'un adénome ou d'une hyperplasie primaire, engendrant un syndrome hyperparathyroïdien classique; la pancréatite étant considérée comme une des complications de l'hyperparathyroïdie.
- physiopathologique, en supprimant un des facteurs considérés comme favorisant ou aggravant des lésions pancréatiques.

2°) Les indications types de la parathydectomie sont :
- la pancréatite, complication d'une tumeur parathyroïdienne, associée ou non aux lésions fibrokystiques des os
- la pancréatite calcifiante vraie, caractérisée par des dépôts calcaires dans les foyers de dégénérescence scléro-stéatosique du parenchyme.
  la pancréatite "d'amont", consécutive à une lithiase avec stase canalaire et canaliculaire.

- toute lésion pancréatique s'accompagnant d'un syndrome biologique d'hyperparathyroïdie.
- les pancréatites calcifiantes ou les lithiases pancréatiques associées aux lithiases urinaires, biliaires, parotidiennes.

3°) Mes indications limites de la parathyroïdectomie sont :
- les pancréatites calcifiantes massives avec syndrome biologique hyperparathyroïdien frusté.
- les pancréatites, qui à défaut d'hypercalcémie nette, s'accompagnent de modifications associées telles que:
  1) une hypercalciurie isolée
  2) l'excès de la concentration calcique dans le suc pancréatique
  3) une phosphatémie basse. Il est à noter que cette dernière donnée déclenche souvent la recherche d'une hyperparathyroïdie
  4) l'élévation de la phosphatasémie alcaline
- les pancréatites à évolution prolongée, avec hypercalcémie épisodique

4°) Les difficultés d'ordre technique dans la réalisation de la parathyroïdectomie.
L'excision de tumeurs isolées et accessibles du cou est facilement réalisable. Mais, la multiplicité des adénomes et leurs localisations ectopiques, médiastinale, thymique, ou en situation intra-thyroïdienne, posent d'importants problèmes chirurgicaux. De plus, macroscopiquement, la confusion avec un adénome thyroïdien ou un ganglion lymphatique, est possible. Dans cet ordre d'idées, nous relevons en particulier un cas rapporté par MINDER (7). Il s'agissait d'une femme de 42 ans, traitée pour lithiase rénale, ayant présenté des douleurs abdominales hautes avec vomissements incoercibles et soif

intense; ces derniers furent rapportés à un état gravidique. Décédée en coma avec collapsus cardio-vasculaire, l'autopsie avait montré : l'existence dans le médiastin antérieur d'une tumeur molle à cheval sur les voies respiratoires et qui s'avérait être un adénome parathyroïdien typique à l'examen histologique.

L'existence de rares cas d'adénomes multiples a été signalée; une exploration chirurgicale itérative avec ablation de chacune des tumeurs s'avère nécessaire.

En présence d'une hyperplasie, l'ablation totale de toutes les parathyroïdes est utile, en vue d'obtenir un abaissement notable et durable de la calcémie (14).

5°) Complications de la parathyroïdectomie

- la pancréatite aigue post-opératoire citée ci-dessus doit être présente à l'esprit du chirurgien. Une couverture thérapeutique par les antienzymes, per et post-opératoire, nous semble du plus grand intérêt.
- l'ablation d'une tumeur parathyroïdienne s'accompagne d'une chute rapide de la calcémie avec ascension progressive de la phosphatémie. L'hypocalcémie post-opératoire peut être très accentuée entraînant une tétanie avec hyperexcitabilité neuro-musculaire, signes de Chvosteck et de Trousseau. Cette hypocalcémie peut être prolongée, la présence d'un adénome ayant inhibé le fonctionnement des autres parathyroïdes.

  Il semble cependant que le métabolisme magnésien évolue paralèllement au métabolisme phosphocalcique. En effet, certaines manifestations cliniques accompagnant l'hypocalcémie, ne sont que voisines de celles observées dans la tétanie. C'est ainsi que notre

malade présentait essentiellement une hyperirritabilité neuro-musculaire avec hyperreflectivité, tremblement, crampes musculaires, sans signes de Chvosteck ou de Trousseau. On notait de plus des perturbations psychiques caractérisées par un état de rêve perpétuel.

Il en résulte l'administration pendant une période post-opératoire plus ou moins longue, de sels de calcium et de magnésium, de vitamine D, jusqu'au retour à l'autorégulation de l'homéostasie phosphocalcique.

C O N C L U S I O N S

1°) Les perturbations biochimiques sanguines qui accompagnent l'hyperparathyroïdie peuvent affecter de nombreux viscères.

Parmi ces atteintes viscérales certaines sont anciennement connues : rénales, vasculaires, oculaires. Des études récentes ont été consacrées à l'association d'une hyperparathyroïdie et d'un ulcère gastro-duodénal.

Enfin des observations de plus en plus nombreuses mentionnent l'existence de pancréatites provoquées ou entretenues par un hyper-fonctionnement parathyroïdien.

Il s'agit le plus souvent d'adénomes parathyroïdiens. Des néoformations malignes ou des hyperplasies simples ont également été signalées.

2°) A ce jour ont été publiées 63 observations de ce syndrome parathyréo-pancréatique.

La présente thèse en apporte un nouvel exemple. La malade qui fait l'objet de cette étude présentait à la fois une pancréatite calcifiante intéressant la totalité de la glande et un adénome parathyroïdien.

L'histoire clinique était dominée par le syndrome douloureux épigastrique. Le syndrome biologique hypercalcémique - hypophosphorémique très net nous a fait décider d'une exploration des parathyroïdes.

Après ablation de l'adénome le syndrome douloureux a définitivement disparu et la reprise pondérale fut spectaculaire (15).

3°) A l'occasion de cette observation nous faisons une revue générale des aspects cliniques de cette association d'un hyperfonctionnement parathyroïdien avec une atteinte pancréatique.

Toutes les formes de pancréatites ont été signalées, calcifiantes ou non calcifiantes. L'inconstance du syndrome biologique est soulignée.

4°)La physiopathologie reste controversée. Une action directe de la parathormone sur le pancréas n'est pas exclus. Le rôle principal revient néanmoins à l'hypercalcémie.

5°)La discussion est ouverte quant au rôle très général des parathyroïdes en regard de la pathologie pancréatique.

L'indication chirurgicale est formelle quand le syndrome biologique est au complet.

Nous suggèrons cependant dans ce travail qu'une action sur les parathyroïdes mérite d'être envisagée en certains cas même en l'absence du syndrome biochimique caractéristique.

VU
Strasbourg, le 29 mars 1963
Le Président de Thèse

signé : J. WARTER.

VU
Strasbourg, le 10 avril 1963
Le Doyen de la Faculté de Médecine

signé : R. FONTAINE

VU et Permis d'Imprimer
Strasbourg, le 12 avril 1963.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université

signé : J.F. ANGELLOZ

B I B L I O G R A P H I E

(1) MAUVAIS M. (1958).
Physiologie de la nutrition
Gazette Médicale de France 1 - III p.46o

(2) CANET L. (1958).
Description de l'action des glandes parathyroïdes sur le métabolisme du calcium et du phosphore
Gazette Médicale de France 1 - III p.426

(3) MIXTER Ch. G., Jr., M.D., KEYNES W.M., and COPE O.(1962)
Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism
The New England Journal of Medicine Vol. 266, N° 6, p. 265 - 272

(4) TURCHI J.J., FLANDREAU R.H., FORTE A.L., FRENCH G.N., LUDWIG G.D. (1962)
Hyperparathyroidism and pancreatitis
The Journal of the American Medical Association Vol. 180, n° 10 p. 799 - 804.

(5) BLUMENTHAL H.T., PREBSTEIN J.G. (1961)
La pancréatite. Résumé des connaissances courantes.
Médecine et Hygiène n° 487

(6) HEUPER W. (1927)
Metastatic calcifications in organs of dog after injection of parathyroid extract.
Arch. Path. 3, p. 14 - 25.

(7) MINDER W.H., (1957)
Besondere Befunde bei der Parathyreotoxikose
Schweizerische Medicinische Wochenschrift 87, p.667 - 672.

(8) LEGER L., BREHAUT. (1956)
Chirurgie du pancréas.Masson et Cie, Editeurs.

(9) COPE O., CULVER P.J., MIXTER Ch.G., NARDI G.L. (1957)
Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism
Annals of Surgery, 145, p.857 - 863.

(10) DREILING D.A., MAZURE P.A., COHEN N., MOSCOWITZ H., TODARO R.T., PAULINO-NETTO A. (1962)
Newer horizons in the etiology of pancreatitis; metabolic and endocrinologic factors
American Journal Digest. Dis. 7, 2, p.112 - 126

(11) JUNG A. (1962)
Etat actuel du traitement de l'hyperparathyroïdie et de ses diverses manifestations pathologiques.
Lyon Chirurgical 58, 3, p. 404 - 417.

(12) PLOUGH I.C., KYLE L.H. (1956)
Pancreatic insufficiency and secondary hyperparathyroidism
Walter Reed Army Inst. Res. Reports, janv. p.12 - 56.

(13) REUTTER F., FRICK P., LABHART A., (1963)
A kuter Hyperparathyreodismus mit Hamolyse Heilung durch notfallmassige Adenomexstirpation
Schweizerische Medicinische Wochenschrift n°2 p.119

(14) HELLSTROM J. (1962)
L'hyperparathyroïdie primaire
Triangle Vol. 5 n° 4 p. 169 - 176.

(15) GADRAT J., MONNIER J., RIBET A., IZARD J., (1961)
Pancréatite calcifiante et hyperparathyroïdie
Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 77 n° 22 - 23 - 24 p. 827 - 831.

-=-